Aus dem Pathologischen Institut der
Universität Göttingen
Vorstand: Prof. Dr. Gg. B. Gruber

Beitrag zur Kenntnis typischer Mehrfach-Mißbildungen

(Akrodyskephalia splanchnocystica dysphalangica)

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Med. Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt
am
von

Ingeborg Lindemann
aus Hannover

1940

Buchdruckerei Carl Ermacora • Hannover

Dekan: Prof. Dr. Stich
Referent: Prof. Dr. Gg. B. Gruber
Tag der mündlichen Prüfung: 25. XI. 40.

Im Jahre 1822 hat Meckel zum erstenmal darauf hingewiesen, daß sich Mißbildungen der Finger gern mit Hemmungs-Mißbildungen anderer, morphologisch damit nicht unmittelbar zusammenhängender Organe vereinigen. Seitdem ist die Frage der Mehrfach-Mißbildungen ein und derselben Frucht von verschiedenen Beobachtern aufgegriffen worden. Zahlreiche Beiträge dazu wurden erbracht, so von Meckel, Joly, Schlenzka, Wollenberg, Apert, Wackerle, de Lange, Spindler, Lelièvre und Walther, Flinker, Roscher, Giordano, Günther, Gg. B. Gruber, Rümler, Pohlmann, Mastromartino, Putschar, Schwarzweller und Valentin.

Da die Abhängigkeiten dieser vielfachen Entwicklungsfehler an ein und derselben Frucht unklar sind, ist die weitere Mitteilung einschlägiger Vorkommnisse erwünscht, und zwar auf Grund der Hoffnung, an einer der anfallenden Beobachtungen schließlich doch Hinweise zu gewinnen, die das gestaltliche und das ursächliche Werden dieser Zusammenstellung von Entwicklungsfehlern klar beleuchten. In dieser Absicht sei folgendes Vorkommnis in Einzelheit mitgeteilt:

Das Kind A. kam in einer langdauernden Steißgeburt am 12. VII. 1939 in Wanfried zur Welt. Es hatte ein Geburtsgewicht von 4 Pfund, soll angeblich aber nicht zu früh geboren worden sein.

Seit der Geburt habe das Kind einen Leistenbruch gezeigt. Außerdem bestand eine Syndaktylie der 2. und 3. Zehe des rechten Fußes.

Bei den Eltern und den beiden Geschwistern sind nach Angabe des behandelnden Arztes keine Mißbildungen irgendwelcher Art gesehen worden.

Am 5. VI. 1940 wurde das Kind mit einer Pneumonie der rechten Lunge in die Universitätskinderklinik eingewiesen.

Dort wurde ein etwas mikrocephaler Schädel und ein aufgetriebenes Abdomen festgestellt.

Aus dem mir von dem pathologischen Institut der Universität Göttingen zur Verfügung gestellten Sektionsprotokoll Nr. 569 des Jahres 1940 war folgendes zu entnehmen:

66 cm lange männliche Kindesleiche. An den abhängigen Partien waren Totenflecke vorhanden. Die Totenstarre war bereits wieder ge-

löst. Die Haut erschien grau-weiß. Am rechten Fuß bestand eine Weichteilverwachsung zwischen der 2. und 3. Zehe.

Der Schädel war im ganzen klein. Die Stirn stieg steil und auffällig hoch in die Höhe, sie schien das Gesicht zu überschatten. Der Schädel bildete keine gerundete Scheitelgegend, sondern fiel schnell nach hinten ab, so daß eine Art Keilform des Schädels — seitlich gesehen — resultierte.

Abgesehen von der pneumonischen Veränderung der Lunge ergaben sich folgende Einzelheiten:

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle zeigte sich keine übermäßige Flüssigkeit. Es fiel ein gut kindskopfgroßer Tumor von derber, praller Konsistenz auf, der sich bei genauerer Untersuchung als linke Niere erwies. Die rechte Niere fehlte vollkommen, ebenso der rechte Ureter. Die beinahe um das Doppelte vergrößerte linke Niere mit einem Gewicht von 255 g ließ sich nicht völlig entkapseln. Das Nierenbecken war völlig verbildet, ließ aber kelchartige Erweiterungen deutlich erkennen. Seine Schleimhaut war grau-weiß, zart, intakt. Der Ureter war in seinem ganzen Verlauf sondierbar. Die Blase war leer, außerdem zeigte sie nur e i n e n Ureterabgang.

Der Recessus vaginalis war beiderseits nicht verschlossen, sondern rechts für gut zwei Finger, links für knapp zwei Finger durchgängig.

Vom übrigen Sektionsbefund interessiert hier noch die im Schädel- und Hirnbereich gefundene Veränderung.

Bei der Untersuchung des Schädels fiel außer dem auffallend kleinen Schädelskelett ein ebenfalls verkleinertes Hirn auf. Mikroskopisch zeigten sich schlanke kleine Windungen und vor allem im Frontallappen wenig tiefe Furchen.

Die harte Hirnhaut war mäßig gespannt, ihre Außen- und Innenfläche glatt. Die weichen Hirnhäute waren überall glatt, spiegelnd und durchscheinend. Die Blutleiter der Hirnhäute enthielten flüssiges Blut.

Leider wurde der Schädel nicht anthropologisch vermessen. Da die Frucht sehr rasch aus dem pathologischen Institut abgeholt wurde, waren auch weitere Untersuchungen am Schädel und Skelett nicht möglich.

Die genaue Besichtigung der Niere nach Formalinhärtung ergab, daß das Organ aus einer sehr grobknolligen, deutlich fötal gelappten Hauptmasse bestand, an die sich nach dem einen Pol zu mehrere lappige Gebilde anschlossen, die von dem Hauptorgan an der einen Seite durch tiefe Einkerbungen getrennt waren. Es war an einigen Stellen unmöglich, die Kapsel vollständig abzuziehen.

An der Oberfläche sah man massenhaft feinste Bläschen, die bis zu Hanfkorngröße erreichten. Auf der Schnittfläche zeigten sich größere

Bläschen, vor allem an der Peripherie. Nach innen zu folgte meist eine mehr kompakte Masse des Nierenparenchyms.

Die mikroskopische Untersuchung der Niere, die an zahlreichen Schnitten erfolgt ist, ergab folgenden Befund:

Die gewöhnlich feingewebliche Organstruktur war weitgehend abgewandelt. Eine saubere Scheidung des Nierengewebes in Rinden- und Markanteil ließ sich kaum durchführen. Vorwiegend in den peripheren Abschnitten, aber auch in den zentralen Partien erkannte man zahlreiche Hohlraumbildungen verschiedenster Größe und Lagerung. Große Abschnitte wurden von dicht liegenden, bläschenartigen Hohlräumen eingenommen, die meist nur durch eine dünne, bindegewebige Wand voneinander getrennt waren. Es ließ sich vielfach feststellen, daß die Innenausbildung dieser Hohlräume aus einem niedrigen Epithel bestand, von dem oft nur die Kerne zu erkennen waren. Gelegentlich nahm dieses Epithel den Charakter von kubisch und zylindrisch gestalteten Zellen an. Durch breite Auseinanderziehung der Kerne entstanden auch endothelartige Bilder. Die Hohlräume waren teils leer, teils enthielten sie eine homogene, bisweilen auch fädige, schwach eosinrot gefärbte Masse. Da und dort fand sich ein sehr kompakter, dunkelblau gefärbter Inhalt, der auf Grund seiner färberischen Eigenschaft an Kalkablagerungen gemahnte. Man sah ferner, daß in die Hohlräume knospenähnliche, zellreiche Bildungen hineinragten, die ganz das Aussehen kleiner und kleinster Glomeruli besaßen. Dort, wo zwischen den einzelnen Hohlräumen größere Bindegewebsansammlungen in Erscheinung traten, sah man Anordnungen von Harnkanälen mit und ohne deutlicher Erweiterung. Es fanden sich aber auch hier vereinzelte, ziemlich regelrecht gestaltete Glomeruli. Immer wieder fielen in solchen Abschnitten unregelmäßige, röhrenartige Erweiterungen auf, die als Innenauskleidung ein regelrechtes, teils kubisches, teils auch etwas höheres Epithel besaßen. Die Epithelsäume waren stellenweise zu papillenartigen Bildungen gestaltet, stellenweise waren sie von der Basalmembran abgehoben und in Form verschlungener Bänder in die Lichtung abgestoßen. Das interstitielle Bindegewebe war an manchen Abschnitten ungemein stark vermehrt und recht kernreich. Kleine Abschnitte der untersuchten Stücke zeigten den Aufbau gewöhnlicher Rindenschichten mit Glomeruli und anschließenden, dicht gelagerten Harnkanälen erster Ordnung. Jedoch wurde dieses Bild immer wieder durch Zystenbildungen, wenn auch in geringem Ausmaße, unterbrochen.

Es handelte sich demnach bei den Veränderungen des zur Sektion gekommenen Kindes A. um eine Akrokephalie mit Mikrogyrie und Hydrokephalus externus, um eine Syndaktylie zwischen der 2. und 3. Zehe des rechten Fußes, um einen Nierenmangel der rechten Seite und links um eine Zystenniere, ferner um eine doppelseitige Hernia inguinalis obliqua, die rechts

größer war als links. Außerdem konnte eine abscedierende Pneumonie beider Lungenlappen und eine allgemeine Anämie festgestellt werden.

Das gemeinsame Vorkommen von Störungen der Schädelform im Sinne eines übermäßig hohen Kraniums mit steiler Stirn und einer mehr oder weniger ausgesprochenen sogenannten Verwachsung von Fingern ist von Apert als Akrokephalo-Syndaktylie im Sinne eines besonders eindrucksvollen und typischen Mißbildungskomplexes beschrieben worden. Die oben mitgeteilte Besonderheit an einem kleinen Kind stellt einen Grenzfall der Apert'schen Entwicklungsstörung dar. Denn es handelt sich um eine nur unvollkommene und nur an einem Fuß festgestellte syndaktyle Gestaltung zwischen zwei Zehen, vielleicht auch um eine nicht sehr hochgradige Akrokephalie. Gleichwohl dürfte die Beobachtung im Sinne Aperts zu buchen sein. Daß solche steilköpfigen und dysphalangischen Menschen auch Nierenfehlbildungen in sich tragen können, ist später, namentlich durch Gruber, bekanntgemacht worden.

Es ist wünschenswert, in Richtung auf solche Mehrfach-Mißbildungen das Schrifttum einzusehen. Es war im Jahre 1906, als Apert die als Akrokephalo-Syndaktylie bezeichnete Mißbildung bekanntgab. Neben einer Verbildung des Schädels in Form eines sogenannten Turmschädels sollen diese Vorkommnisse durch mangelnde Trennung von Fingern und Zehen untereinander ausgezeichnet sein. Eine ganze Reihe solcher Vorkommnisse sind von verschiedenen Beobachtern seither mitgeteilt. (Siehe Literatur bei Gg. B. Gruber, ferner Westphalen, Mastromartino, Schwarzweller, Schwartzer und Valentin.)

Aus Grubers Beiträgen zur Frage gekoppelter Mißbildungen geht hervor, daß gelegentlich eine akrokephalo-syndaktyle Frucht auch Störungen der Eingeweidebildung, etwa in Form von Zystennieren, aufweisen kann. Dem entspricht der Befund des oben beschriebenen Kindes.

Gruber hat aber nun weiterhin unter der Bezeichnung der splanchnocystischen Dysenkephalie eine Gruppe von ziemlich typischen Fehlbildungen zusammengestellt, bei denen man eine Vereinigung von hinterem Hirnbruch mit polycystischen Veränderungen der Nieren, der Leber und des Pankreas oder doch der Nieren allein oder der Nieren und der Leber findet; auch dieser Komplex ist außerdem oft noch durch Polydaktylie ausgezeichnet.

Ferner bestehen möglicherweise von solcher Vielheit von Fehlern einer splanchnocystischen Dysenkephalie Beziehungen zu dem von Hippel-Lindau'schen Syndrom, das weiterhin durch Kleinhirnzysten mit angiomatösem Wandtumor und Angiomatosis retinae gekennzeichnet zu sein pflegt.

Meine obige Mitteilung bildet sozusagen einen Anhaltspunkt dafür, daß die beiden Gruppen hier die Akrokephalo-Syndaktylie, dort die

splanchnocystische Dysenkephalie nicht streng voneinander getrennt werden können. Es ist offenbar keine ganz scharfe Grenze zwischen solchen Gruppen von Mißbildungen mehrfacher Art zu machen. Denn, wie Beobachtungen verschiedener Autoren, z. B. von Meckel, von Gruber und von Redenz dartun, kann auch zusammen mit Arhinenzephalie zystische Nierenentartung und Polydaktylie gefunden werden. Es wäre ein großer Fortschritt, gelänge es, den ganzen Mechanismus (die Influenz) zu erkennen, der hinter der Beziehung dieser immerhin einigermaßen typischen Syngenese solcher Fehler besteht. Das ist bisher nicht gelungen. Es ist auch müßig, eine gedankliche Konstruktion etwaiger ursächlicher Umstände für solche Mehrfach-Mißbildungen zu machen.

Gg. B. Gruber nannte sie Vorkommnise von „gekoppelten" Mißbildungen. Redenz schloß sich an. Das Wort „gekoppelt" hat dabei zu kritischen Einwänden Anlaß gegeben.

Dahinter ist nach Grubers Willen nicht eine Besonderheit im Sinne erbphysiologischer Genkoppelung zu verstehen. Gruber wollte nur sagen, daß vielfach in typischer Weise mit einer so oder so gearteten Dysenkephalie eine Störung der Fingergestaltung oder der Eingeweidebildung verbunden = „gekoppelt" sei. Welcherlei Vorgänge im Wirkungskreis der Gene dabei im Spiele sind, können wir bis heute nicht durchschauen.

Auch die noch so eingehende Lektüre der Mitteilungen von Apert, Flinker, Gg. B. Gruber, Mastromartino, Schwarzweller, Westphalen, von Meckel, M. N. Joly, Schlenzka, Wollenberg, Wackerle, Cornelia de Lange, Erich Spindler, Lelièvre und Walther, Roscher, Giordano und anderen bringt uns hier nicht weiter.

Wir wissen, daß in einer kleinen Zahl von Fällen solche Mehrfach-Mißbildungen bei Geschwistern aufgetreten sind. Gerade darauf hat ebenfalls Gg. B. Gruber hingewiesen. Immerhin sind diese Mitteilungen dürftig. Wenn wir nun auch ganz bestimmt sagen können, daß diese Vorkommnisse endogen sind, und wenn gerade die Komplikation mit Zystennieren sehr stark auf die Möglichkeit eines Erbfaktors hinweist, da Zystennieren als familiärer Bildungsfehler sehr bekannt sind, müssen wir doch vorsichtig sein in der Beurteilung solcher Mehrfach-Mißbildungen, als ob sie gemeinhin im Sinne einer Erblast - Erscheinung aufträten. Dies ist zwar nicht bewiesen. Im allgemeinen wird der Beweis auch schwierig sein, weil die Dysencephalie-Früchte einer Fortpflanzung nicht fähig sind, da sie sehr frühzeitig dem Letalfaktor erliegen, der die fehlerhafte Differenzierung so schwerer Art zu begleiten pflegt.

Es ergibt sich für jede neue Beobachtung dieser Art immer wieder die Mahnung, durch Fragen, noch besser durch persönliche Kontrolle im

Sippenkreis einen genügend festen und breiten Standpunkt zu bekommen, der ein Urteil darüber gewinnen läßt, ob die gesehene Mehrfach-Mißbildung erbmäßig bedingt ist oder nicht.

Zusammenfassung.

Typische Mehrfach-Mißbildungen sind nicht alltäglich. Mitteilung eines Vorkommnisses, das zwischen den beiden Gruppen steht — hier die Akrokephalo-Syndaktylie- dort die Dysenkephalia splanchnocystica.

Es wird die pathologisch-anatomische Eigentümlichkeit der fraglichen Beobachtung mitgeteilt. Daran schließt sich eine Wertung des Wissens über solche Fehlbildungen, deren formalgenetische und kausalgenetische Umstände dunkel sind.

Schrifttum.

A. Apert, Acrocéphalosyndactylie. Soz. méd. Hop. 21. X. 1916.

Ch. Bigot, L'Acrocéphalo-Syndactylie, Paris, Amèdée Legrand, Editeur 93, Boulevard Saint Germain 1922.

Chotzen, Eine eigenartige Entwicklungsstörung (Akrocephalo-Syndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus). Monatsschrift für Kinderheilkunde, Bd. 55, S. 97, 1932.

A. Flinker, Zur Kenntnis der „Akrocephalo - Syndaktylie" (Apert), Virchow-Archiv, Bd. 280, S. 546, 1931.

A. Giordano, Amartoma bilaterale dei reni in neonato. Archivio Italiano di Urologica. Vol. X, Fasc. IV — — — —, Beitrag zum Studium der Mißbildungen Dysencephalia splanchnocystica u. anencephales Syndrom. (Pathologica 28, 361, 1936.)

H. Günther, Ueber konstitutionelle Varianten der Schädelform und ihre klinische Bedeutung unter besonderer Berücksichtigung des Turmschädels. Virchow-Archiv, Bd. 278, S. 309, 1930.

H. Günther, Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 40, S. 40, 1931.

Gg. B. Gruber. Beiträge zur Frage gekoppelter Mißbildungen (Akrocephalo-Syndaktylie u. Dysencephalia splanchnocystica). Beitr. path. Anat. 93, 459, 1934.

M. N. Joly, Etudes sur un monstre humain etc. Comtes rend. hebdom. des séances de l'académie des sciences. Bd. 62, S. 1123, 1866.

Cornelia de Lange, Zum Studium der Encephalocele post. Jhrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 126, 3. Folge, 76. Band, S. 253.

Lelièvre und Walther, Cinq cas de reins polyhystiques à l'appui de la théorie dysembryoplastique. Bull. et mém. de la soc. anatom. de Paris, Bd. 94, 6. Serie, T. 21, S. 34.

Mastromartino, Ueber Schädeldeformitäten durch vorzeitige Nahtsynostose unter besonderer Bezugnahme auf das Syndrom v. Crouzon und das sogen. Syndrom v. Apert. (Kranio-faziale Dysostose, Akrocephalosyndaktylie.) Arch. di Ortop. 51, F. 2, 1935.

Fr. Meckel, De duplicitate monstrosa commentarius, § 20, S. 13, 1815.

— — — —, Beschreibung zweier durch sehr ähnliche Bildungsabweichung entstellter Geschwister. Deutsches Archiv f. d. Physiologie, Bd. 7, S. 99, 1822.

F. Pohlmann, Ueber das Vorkommen hinterer Hirnbruchbildung mit vielcystischem Formfehler von Eingeweidedrüsen und mit Vielfingerigkeit, Inaug.-Dissert. Göttingen 1935.

V. Putschar, Ueber Angiomatosis des Zentralnervensystems u. der Netzhaut mit besonderer Berücksichtigung der Pankreasveränderungen. Münch. medizin. Wochenschrift. 1935.

E. Redenz, Ueber Erscheinungsformen u. Genese der Arhinencephalie u. Zyklopie u. der Bedeutung gekoppelter Mißbildungen. Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäk. 114. Band, 2. Heft. 1937.

Roscher, Mißbildungen der Nieren u. Harnwege. Acta chir. scandin. Bd. 70, S. 499, 1933.

E. Rümler, Die polycystische Entwicklungsstörung im Pankreas, zugleich ein Beitrag zur Frage der Cystenleber u. der Cystennieren. Virch.-Arch. 292, 1934.

Schlenzka, siehe b. Pohlmann.

K. Schwartzer, Akrocephalosyndaktylie mit Cutis marmorata teleangiektatica congenita Monatsschrift für Kinderheilkunde. 76. Band, 1938.

F. Schwarzweller, Die Akrocephalosyndaktylie. (Ein Beitrag zur Aetiologie dieser Mißbildung.) Zeitschrift für menschl. Vererbungs- u. Konstitutionslehre. Bd. 20, H. 4, 1937.

E. Spindler, Ueber Cystenniere und Meningocele occipitalis. Med. Inaug.-Dissert. Bonn, 1920.

E. Thomas, Akrocephalo-Syndaktylie mit Brachy- u. abortiver Polydaktylie. (Aerztl. Verein Köln.) Münch. medizin. Wochenschr. S. 1701, 1924.

B. Valentin, Die Korrelation (Koppelung v. Mißbildungen) erläutert am Beispiel der Akrocephalosyndaktylie. Acta orthop. scand. (Kobenh.). 9, 235—316 (1938).

L. Wackerle, Z. Frage der Cystenleber. Virch-Arch., Bd. 262, S. 508, 1926.

Westphalen, Ein Beitrag zur Kenntnis des Schädels bei der Akrocephalosyndaktylie. Inaug.-Dissert. Hamburg 1934.

E. Wollenberg, Ein Fall v. Hydrencephalocele, post. mit Spina bifida u. cystischer Degeneration beider Nieren. Med. Inaug.-Dissert. Königsberg 1889.

Lebenslauf.

Am 9. Februar 1916 wurde ich als Tochter des damaligen Rechtsanwaltes Georg Lindemann und seiner Ehefrau Anna, geb. Peters, in Hannover geboren. Ostern 1922 trat ich in die unterste Klasse des Ostlyzeums in Hannover ein. Anläßlich eines Wohnungswechsels wurde ich Ostern 1928 in die Quarta des Oberlyzeums in Hannover umgeschult. An dieser Schule machte ich Ostern 1935 mein Abitur. Seit Mai 1934 bin ich Mitglied des BDM.

Im Winter-Semester 1935/36 begann ich mein medizinisches Studium an der Universität Würzburg, an der ich bis zum Abschluß des 1. Abschnittes der ärztlichen Vorprüfung blieb. Im Sommer-Semester 1937 und Winter-Semester 1937/38 war ich an der Universität Göttingen, wo ich im Februar 1938 den 2. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung bestand. Dann studierte ich im Sommer-Semester 1938 an der Universität Rostock und im Winter-Semester 1938/39 in München. Im Sommer-Semester 1939 kehrte ich nach Göttingen zurück. Zu Beginn des Krieges mußte ich vorübergehend wegen Schließung der Universität Göttingen nach Jena übersiedeln. Nach Wiedereröffnung der Universität Göttingen studierte ich dort weiter und machte dort im Sommer-Semester 1940 mein medizinisches Staatsexamen.